

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

## **IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



PCT

ORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE  
Bureau international



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets <sup>6</sup> : <b>C12Q 1/68</b>		<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 96/33287</b>
		(43) Date de publication internationale: 24 octobre 1996 (24.10.96)	
(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR96/00592</b>		(81) Etats désignés: CA, JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Date de dépôt international: 18 avril 1996 (18.04.96)			
(30) Données relatives à la priorité: 95/04590 18 avril 1995 (18.04.95) <b>FR</b>		<b>Publiée</b> Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.	
(71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): INSTITUT NATIONAL DE LA SANTE ET DE LA RECHERCHE MEDICALE (INSERM) [FR/FR]; 101, rue de Tolbiac, F-75013 Paris (FR).			
(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): GARCHON, Henri-Jean [FR/FR]; 55, rue du Ranelagh, F-75016 Paris (FR). BACH, Jean-François [FR/FR]; 180, rue de Grenelle, F-75007 Paris (FR).			
(74) Mandataires: MARTIN, J., J. etc.; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).			
(54) Title: JUVENILE GLAUCOMA DETECTION PROCESS			
(54) Titre: DEPISTAGE DU GLAUCOME JUVENILE			
<p>afm350yh1 afm122xa3 afm22 afm278ye5 afm212xb10 afm157xe7 afm192ye3 afm248wg5 afm21</p> <p>Haplotypes recombinants</p> <p>Clones YAC</p>			
(57) Abstract			
<p>The invention concerns a process for detecting a predisposition to juvenile glaucoma in a person, the process being characterized in that microsatellite markers associated with the occurrence of juvenile glaucoma in the person's family are characterized in a biological sample taken from said person. These markers are afm350yh1, afm122xa3, ngal, afm21, afm248wg5, afm278ye5, afm212xb10, afm157xe7 and NGA5 of chromosome 1q21q31.</p>			

(57) Abrégé

L'invention concerne un procédé de dépistage d'une prédisposition au glaucome juvénile chez un individu, caractérisé en ce qu'on caractérise dans un prélèvement biologique chez ledit individu, des marqueurs microsatellites liés avec la survenue du glaucome juvénile dans sa famille, les marqueurs microsatellites étant afm350yhl, afm122xa3, ngal, afm21, afm248wg5, afm278ye5, afm212xb10, afm157xe7 et NGA5 du chromosome 1q21q31.

**UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

### DEPISTAGE DU GLAUCOME JUVENILE

La présente invention concerne notamment le dépistage familial de la prédisposition au glaucome juvénile ainsi que la possibilité de mettre en évidence le gène responsable de cette affection.

5 Le glaucome juvénile qui touche près de 100 000 personnes en France y constitue une des principales causes de cécité.

Comme son nom l'indique, les premiers symptômes se manifestent souvent avant 40 ans par une diminution du champ visuel. Cette affection indolore et d'évolution très progressive est souvent méconnue par  
10 le patient et n'est mise en évidence qu'à un stade avancé, souvent irréversible où elle évoluera vers la cécité.

Ce glaucome juvénile provient de la combinaison d'une hypertension oculaire et d'une lésion du nerf optique. Actuellement des traitements efficaces existent, notamment médicaux et chirurgicaux, qui  
15 permettent de stopper la maladie ou d'en ralentir l'évolution. Toutefois, ces traitements ne sont très efficaces que lorsque le glaucome est dépisté à un stade précoce, les dépistages tardifs conduisent à des chirurgies lourdes qui peuvent laisser des handicaps.

Depuis quelques années, on a pu mettre en évidence le rôle  
20 majeur des facteurs génétiques dans la survenue du glaucome juvénile. Il est maintenant certain qu'il s'agit dans la plupart des cas d'une maladie transmise sur le mode mendélien simple dominant; le gène en cause étant situé sur le bras long du chromosome 1 .

C'est-à-dire que le glaucome juvénile est lié à la présence sur  
25 le chromosome 1 d'un gène particulier ou d'une structure particulière dont la présence d'une seule copie suffit pour la survenue de la maladie.

Il est donc nécessaire, pour le dépistage précoce de la maladie, de déterminer si ce gène est ou non présent chez le patient. Actuellement, on connaît la région où se situe le gène que l'on nomme "locus de  
30 susceptibilité" mais pas sa position exacte ni sa structure. Un "locus de susceptibilité" peut comporter de l'ordre de 10 millions de bases, ce qui rend évidemment la localisation très compliquée d'autant que l'on ignore tout sur la structure du gène. Il n'est donc pas possible de mettre en évidence directement la présence du gène en cause, c'est pourquoi on doit avoir  
35 recours à un diagnostic mettant en oeuvre la technique des "microsatellites".

Le chromosome comporte des séquences qui sont très polymorphes, c'est-à-dire qu'elles ont des compositions différentes selon les individus bien qu'étant situées au même endroit sur le chromosome, ces zones sont dénommées "microsatellites" et font l'objet de nombreuses publications.

Dans le cas d'une affection de type familial et de caractère dominant, il est possible d'étudier la corrélation de la survenue du glaucome juvénile avec un allèle d'un marqueur microsatellite déterminé. Pour un taux de corrélation élevé, on pourra considérer que la présence de l'allèle du microsatellite est un indice de la présence du gène morbide.

Ces microsatellites étant situés au même endroit, on peut envisager de mettre en évidence la présence d'un microsatellite particulier qui serait lié au gène que l'on recherche.

Il est donc nécessaire d'étudier la famille du patient et de disposer de son "histoire", c'est-à-dire d'avoir pour chaque individu de la famille étudiée à la fois la présence de la maladie et la présence d'un marqueur spécifique, en fait allèle d'un microsatellite, qui soit nécessairement ou très probablement associé à la maladie.

Si la famille est suffisamment nombreuse, on pourra déterminer quels sont les marqueurs qui sont statistiquement le plus souvent présent lorsque la maladie est détectée .

Le taux maximum de corrélation est obtenu pour un marqueur microsatellite qui est situé très près du gène en cause. En effet, dans ce cas, ces deux portions du chromosome sont transmises telles quelles à la descendance, par contre, si le marqueur est plus éloigné il peut se trouver séparé du gène lors de la transmission ("crossing over") et sa présence n'est plus nécessairement associée à la présence du gène défectueux.

Il est donc nécessaire de comprendre que la mise en évidence d'un marqueur microsatellite chez un individu quelconque n'a pas, en principe de signification. En effet, en l'absence d'hérédité particulière, ce marqueur ne présente souvent aucun intérêt et il faut également comprendre que même lorsque l'histoire familiale fait apparaître un glaucome juvénile héréditaire, la présence du marqueur familial d'une autre famille n'est pas nécessairement déterminante pour prédire l'apparition de la maladie. Il est nécessaire de refaire des études de

corrélation, même si lorsque les familles sont très proches (même région) et même en l'absence d'ancêtres communs connus, le marqueur peut dans certains cas être discriminant (déséquilibre de liaison entre le marqueur et la maladie).

5 C'est pourquoi la présente invention concerne un procédé de dépistage d'une prédisposition au glaucome juvénile chez un patient, caractérisé en ce que l'on détecte, dans un prélèvement biologique chez ledit patient, la présence d'un marqueur microsatellite lié avec la survenue  
10 du glaucome juvénile dans sa famille, le marqueur microsatellite étant choisi parmi les marqueurs afm350yhl, afm122xa3, nga1, afm21, afm248wg5, afm278ye5, afm212xb10, afm157xe7 et NGA5 du chromosome 1q21q31.

De façon plus précise, le marqueur microsatellite détecté est de préférence situé dans le locus correspondant à la région située entre le  
marqueur afm248wg5 et afm212xb10.

15 Les techniques mises en oeuvre pour détecter la présence des marqueurs sont connues; il peut s'agir d'une détection en direct grâce à une sonde complémentaire du marqueur, mais on utilisera, de préférence, les méthodes mettant en oeuvre une amplification de la séquence marqueur par exemple par des méthodes de type PCR (Polymerase Chain Reaction) à l'aide  
20 d'amorces dont l'une est marquée par un fluorochrome.

Afin de simplifier la détection des différents marqueurs en cause, il est possible d'utiliser la PCR "multiplex". Le principe est de réaliser plusieurs réactions de PCR simultanément à partir d'un même échantillon d'ADN génomique. L'intérêt est d'économiser les réactifs ainsi que l'ADN à  
25 typer, et de réduire le risque d'erreur en diminuant le nombre de manipulations.

Dans ce but, les combinaisons de paires d'amorces sont testées deux à deux. Puis, si les résultats le permettent, une troisième paire sera introduite et ainsi de suite.

30 Comme cela a été indiqué précédemment, la présence de ce marqueur microsatellite n'indique qu'une prédisposition à la survenue du glaucome juvénile et ceci lorsque l'histoire familiale ayant été analysée, il a été fait un lien entre la présence de ces marqueurs et la survenue du glaucome juvénile.

La présente invention concerne également la séquence d'ADN située entre le locus comportant le marqueur afm122xa3 et afm212xb10, de préférence afm122xa3 et NGA5, laquelle partie est liée au système du glaucome juvénile.

5 En effet, grâce aux développements précédents, il est possible de localiser le gène mis en cause dans le glaucome juvénile.

La caractérisation des haplotypes recombinants au sein de grandes familles, grâce aux marqueurs microsatellites décrits ci-dessus, permet d'ordonner les marqueurs les uns par rapport aux autres. Chez les  
10 sujets glaucomateux, ces haplotypes recombinants permettent de mieux cerner la région chromosomique contenant le gène morbide. Une région de trois centiMorgans a été ainsi définie (figure 1). La figure 2 représente une carte plus détaillée de la région D1S210 - L854B9 dans laquelle est situé le gène de susceptibilité au glaucome juvénile.

15 Les marqueurs ainsi décrits ont permis d'identifier des clones de chromosome artificiels de levure couvrant la région. 25 YAC couvrant une distance maximale de 3 Mbases définissent ainsi un chemin de premier niveau.

Il est alors possible d'isoler le gène par :

- 20 - recherche simultanée de nouveaux marqueurs polymorphes et de nouveaux haplotypes recombinants qui permettront de rétrécir encore la région contenant le gène,  
- recherche directe de gènes par plusieurs méthodes :  
25 . sélection de transcrits par hybridation  
. piègeage d'exons  
. séquences phylogénétiquement conservées  
. îlots CpG  
. expansion de triplets

Enfin, le génotypage décrit permettra d'identifier des familles  
30 où le gène du glaucome localisé sur le chromosome 1 n'est pas impliqué, ouvrant la voie à la localisation d'autres gènes prédisposant au glaucome en d'autres endroits du génome.

D'autres caractéristiques et modalités de mise en oeuvre du procédé pourront être déduits de la lecture de l'exemple qui suit.



**Exemple****Méthode de typage de l'ADN génomique humain avec  
9 marqueurs microsatellites de la région 1q21q31.**

- 5 A) L'ADN est extrait du sang veineux périphérique après lyse cellulaire, digestion protéique, partition organique et finalement précipitation alcoolique.
- Le sang (20 ml) est prélevé par ponction veineuse périphérique sur un tube contenant de l'EDTA.
- 10 Il est dilué avec un volume d'eau bidistillée. Après 10 minutes, les cellules sont collectées par centrifugation à 1600 g pendant 10 minutes. Cette manipulation est répétée.
- Les cellules blanches sont lysées en présence de 20 ml de tampon CLB (Tris 10 mM pH 7.6, 5 mM  $MgCl_2$ , sucrose 0.32 M, Triton X-100 1% (v/v).
- 15 Les noyaux sont collectés par centrifugation à 1600 g pendant 10 minutes. Cette manipulation est répétée.
- Les noyaux sont lavés une fois dans le tampon RSB (Tris 10 mM pH 8, NaCl 10 mM, EDTA 10 mM). Le culot est resuspendu dans 2 ml de tampon RSB auquel est ajouté du lauryl sulfate de sodium (1 %) et la protéinase K
- 20 (200  $\mu$ g/ml). Le mélange est incubé à 55° C pendant au moins 3 heures et régulièrement agité.
- La solution d'ADN ainsi obtenue est ensuite extraite avec un volume de phénol équilibré avec un tampon 50 mM Tris pH 8. Cette opération est répétée et complétée par une extraction avec un volume de
- 25 chloroforme/alcool isoamylique (24:1 v/v).
- L'ADN est précipité avec un volume d'isopropanol, rincé à l'éthanol (70 %), séché et enfin resuspendu dans 1 ml de tampon TE (Tris 10 mM pH 8, EDTA 0.5 mM). La concentration d'ADN est évaluée par mesure de l'absorbance à 260 nm en utilisant l'équivalence de 50  $\mu$ g/ml d'ADN
- 30 pour une unité d'absorbance. La concentration d'ADN est alors ajustée à 200  $\mu$ g/ml.
- B) Amplification de l'ADN génomique pour les marqueurs microsatellites fluorescents.
- Neuf microsatellites sont utilisés pour déterminer les haplotypes
- 35 associés à la région 1q21q31 sur le bras long du chromosome 1. Leur

liste avec la description des amorces (séquence et addition d'un fluorochrome) est donnée dans le tableau 1.

Les conditions d'amplification communes à ces marqueurs sont les suivantes :

5 Mélange réactionnel :

. ADN génomique (200 µg/ml)	1 µl
. nucléotides triphosphate (chacun 1,25 mM)	4 µl
. amorces (chacune 10 picomoles/µl)	2 x 1 µl
. Taq DNA polymérase <sup>TM</sup> (5 U/µl)	0,05 µl
10 . tampon de PCR 10 fois concentré	2.5 µl
. H <sub>2</sub> O, qsp	25 µl

Composition du tampon de PCR 10 x : Tris 0.1 M pH 8.3 (à 20° C), KCl 0.5 M, Mg Cl<sub>2</sub> 15 mM, gélatine (Sigma<sup>TM</sup> G2500) 1 mg/ml.

15 Pour l'amplification du marqueur ngal, l'anticorps TaqStart<sup>TM</sup> (Clontech) est ajouté à la concentration finale de 0.056 µM (soit un rapport molaire anticorps/enzyme de 28:1).

L'amplification est réalisée dans un thermocycleur Techne<sup>TM</sup> PHC-3 avec couvercle chauffant. Après un chauffage à 94° C pendant 5 minutes, 30 cycles sont effectués. Chaque cycle comprend 2 segments  
20 d'une minute chacun à 55° C et 94° C successivement. Un segment final d'élongation de 2 minutes à 72° C termine l'amplification.

Tableau. Liste des marqueurs microsatellites utilisés pour haplotyper la région du gène du glaucome juvénile sur le chromosome lq21q31.

MARQUEUR (taille en pb)	SÉQUENCE NUCLÉOTIDIQUE des AMORCES (amont puis aval)
<b>afm350yh1</b> (189 bp)	JOE-5'-TCTTCCCACCACTGCC 5'-TGTATTCCTACTGCCCA
<b>afm122xa3</b> (D1S210) (121 pb)	FITC-5'-CCTCAGTTCATTCCCATAA 5'-AGCTGAATCTCACCCAATAACTA
<b>nga1</b> (200 bp)	5'-JOE CCAACTGAGAATTCTATATTTAACC 5'-TCTGGTAGGGCAGATCTGCTAGAA
<b>afm21</b> (121 bpN)	JOE-5'-CCTTCCTTTCTAAGGCTG 5'-TCTTATCAGTCAGGCA
<b>afm248wg5</b> (D1S452) (223 pb)	FITC-5'-TAATGGGTTCAGTGGACCTT 5'-TGCAGTTCCATATTCCAGGT
<b>afm278ye5</b> (240 bp)	JOE-5'-TGAGCCGAGATTGAGCC 5'-CCAGGTCAGAGATGTTGG
<b>afm212xb10</b> (D1S242) (219 bp)	5'-TAMRA-TCTACCACTTGAATTCCTGT 5'-ACCACTCCAGTTTGAGCAAC
<b>afm157xe7</b> (D1S218) (274 pb)	5'-FAM-TGTAAAAGCAAAGTGTAGACGAT 5'-TTTATGTTATCACCAAGGCTTCT
NGA5 (L854B9)	CTGAAACTGAGATAGGAGTGC GAAATGGGAGTTGAGTTACCC

Les produits d'amplification (2 µl) d'un même individu sont rassemblés, coprécipités à l'éthanol (2.5 volumes, 2 heures à -20° C) et mis à migrer sur une même piste de gel d'acrylamide (6 %) - urée (8M), après resuspension dans un tampon de charge (formamide 2 µl, 0.5 µl Bleu ABITM, 0.5 µl GeneScan 2500 Rox, 1 µl H<sub>2</sub>O) et après dénaturation thermique.

L'électrophorèse est réalisée dans un séquenceur automatique ABI 373, sous une puissance de 30 Watts pendant huit heures, le faisceau laser étant placé à une hauteur de 24 cm.

Les données brutes sont analysées avec le logiciel GeneScan Analysis (ABI). Les pics de fluorescence sont identifiés avec le logiciel Genotyper (ABI), permettant ainsi d'assigner les allèles des marqueurs microsatellites.

C) Interprétation des résultats.

Ces résultats de typage sont interprétés en fonction du contexte :

- dans une famille où un haplotype de susceptibilité pour le glaucome associé cette région du chromosome 1 a déjà été caractérisé, la comparaison des allèles de l'échantillon testé avec ceux de l'haplotype familial permet de façon simple de déterminer la présence ou l'absence du gène de susceptibilité. En l'état actuel des connaissances, la présence de ce dernier confère un risque de développer la maladie qui est estimé à 80 %. En son absence, le risque rejoint celui de la population générale (1 à 2 % selon les études épidémiologiques).
- dans une famille où un haplotype de susceptibilité pour le gène du glaucome associé à cette région du chromosome 1 n'a pas été déjà caractérisé, la vraisemblance de la présence du gène de la maladie est estimée à l'aide du logiciel LINKAGE.

Les résultats observés sur différentes familles ont démontré l'excellent caractère prédictif des marqueurs mis en oeuvre.

## LISTE DE SEQUENCES

## (1) INFORMATIONS GENERALES:

- 5 (i) DEPOSANT:
- (A) NOM: INSTITUT NATIONAL DE LA RECHERCHE MEDICALE  
(INSERM)
  - (B) RUE: 101 RUE DE TOLBIAC
  - (C) VILLE: PARIS
  - 10 (E) PAYS: FRANCE
  - (F) CODE POSTAL: 75013
- (ii) TITRE DE L' INVENTION: DEPISTAGE DU GLAUCOME JUVENILE
- 15 (iii) NOMBRE DE SEQUENCES: 18
- (iv) FORME DECHIFFRABLE PAR ORDINATEUR:
- (A) TYPE DE SUPPORT: Floppy disk
  - (B) ORDINATEUR: MACINTOSH APPLE
  - 20 (C) SYSTEME D' EXPLOITATION: MAC-OS SYSTEME 7
  - (D) LOGICIEL: WORD PERFECT VERSION 2.0

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 1:

- 25 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 16 paires de bases
  - (B) TYPE: nucléotide
  - (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - 30 (D) CONFIGURATION: linéaire
- (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique
- (A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AMONT" afm350yh1
- 35 (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 1:

TCTTCCCACC ACTGCC

16

## -X) (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 2:

- (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:
- (A) LONGUEUR: 17 paires de bases
  - (B) TYPE: nucléotide
  - 45 (C) NOMBRE DE BRINS: simple
  - (D) CONFIGURATION: linéaire
- (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique
- (A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
50 AVAL" afm350yh1

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 2:

TGTATTCCTA CTGCCCA

17

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 3:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 19 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

(A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AMONT" afm122xa3

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 3:

CCTCAGTTCA TTCCATAA

19

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 4:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 23 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

(A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AVAL" afm122xa3

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 4:

AGCTGAATCT CACCCAATAA CTA

23

(2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 5:

(i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

(A) LONGUEUR: 25 paires de bases

(B) TYPE: nucléotide

(C) NOMBRE DE BRINS: simple

(D) CONFIGURATION: linéaire

(ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

(A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AMONT" nga1

(xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 5:

CCAAGTGAAG ATTCTATATT TAACC

25

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 6:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 5 (A) LONGUEUR: 24 paires de bases  
(B) TYPE: nucléotide  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
(D) CONFIGURATION: linéaire

## 10 (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

(A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AVAL" nga1

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 6:

15 TCTGGTAGGG CAGATCTGCT AGAA 24

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 7:

## 20 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 18 paires de bases  
(B) TYPE: nucléotide  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
25 (D) CONFIGURATION: linéaire

## (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

(A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AMONT" afm21

## 30 (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 7:

CCTTCCTTTC TAAGGCTG 18

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 8:

## 35 (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- (A) LONGUEUR: 16 paires de bases  
(B) TYPE: nucléotide  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
-10 (D) CONFIGURATION: linéaire

## (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

(A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AVAL" afm21

## -45 (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 8:

TCTTATCAGT CAGGCA 16

50

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 9:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 5 (A) LONGUEUR: 20 paires de bases  
(B) TYPE: nucléotide  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
(D) CONFIGURATION: linéaire

## (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

- 10 (A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AMONT" afm248wg5

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 9:

15 TAATGGGTTC AGTGGACCTT

20

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 10:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 20 (A) LONGUEUR: 20 paires de bases  
(B) TYPE: nucléotide  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
(D) CONFIGURATION: linéaire

## (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

- 25 (A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AVAL" afm248wg5

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 10:

30 TGCAGTTCCA TATTCCAGGT

20

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 11:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 35 (A) LONGUEUR: 17 paires de bases  
(B) TYPE: nucléotide  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
(D) CONFIGURATION: linéaire

-40

## (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

- (A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AMONT" afm278ye5

-45

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 11:

TGAGCCGAGA TTGAGCC

17



## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 12:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 5 (A) LONGUEUR: 18 paires de bases  
(B) TYPE: nucléotide  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
(D) CONFIGURATION: linéaire

## (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

- 10 (A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AVAL" afm278ye5

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 12:

15 CCAGGTCAGA GATGTTGG

18

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 13:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 20 (A) LONGUEUR: 20 paires de bases  
(B) TYPE: nucléotide  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
(D) CONFIGURATION: linéaire

## (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

- 25 (A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AMONT" afm212xb10

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 13:

30 TCTACCACTT GAATTCCTGT

20

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 14:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 35 (A) LONGUEUR: 20 paires de bases  
(B) TYPE: nucléotide  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
(D) CONFIGURATION: linéaire

## (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

- 40 (A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AVAL" afm212xb10

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 14:

45 ACCACTCCAG TTTGAGCAAC

20

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 15:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 5 (A) LONGUEUR: 23 paires de bases  
(B) TYPE: nucléotide  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
(D) CONFIGURATION: linéaire

## (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

- 10 (A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AMONT" afm157xe7

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 15:

15 TGTAAAAGCA AACTGTAGAC GAT 23

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 16:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 20 (A) LONGUEUR: 23 paires de bases  
(B) TYPE: nucléotide  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
(D) CONFIGURATION: linéaire

## (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

- 25 (A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AVAL" afm157xe7

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 16:

30 TTTATGTTAT CACCAAGGCT TCT 23

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 17:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 35 (A) LONGUEUR: 21 paires de bases  
(B) TYPE: nucléotide  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
(D) CONFIGURATION: linéaire

## (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

- 40 (A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AMONT" NGA5

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 17:

45 CTGAAACTGA GATAGGAGTG C 21

## (2) INFORMATIONS POUR LA SEQ ID NO: 18:

## (i) CARACTERISTIQUES DE LA SEQUENCE:

- 5 (A) LONGUEUR: 21 paires de bases  
(B) TYPE: nucléotide  
(C) NOMBRE DE BRINS: simple  
(D) CONFIGURATION: linéaire

## (ii) TYPE DE MOLECULE: Autre acide nucléique

- 10 (A) DESCRIPTION: /desc = "AMORCE NUCLEOTIDIQUE  
AVAL" NGAS

## (xi) DESCRIPTION DE LA SEQUENCE: SEQ ID NO: 18:

15 GAAATGGGAG TTGAGTTACC C

21

REVENDEICATIONS

1. Procédé de dépistage d'une prédisposition au glaucome juvénile chez un individu, caractérisé en ce qu'on caractérise dans un prélèvement  
5 biologique chez ledit individu, des marqueurs microsatellites liés avec la survenue du glaucome juvénile dans sa famille, les marqueurs microsatellites étant afm350yhl, afm122xa3, ~~nga1~~, ~~afm21~~, ~~afm248wg5~~, afm278ye5, afm212xb10, afm157xe7 et NGA5 du chromosome 1q21q31.
2. Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que le marqueur  
10 est situé sur le locus correspondant à la région située entre le marqueur afm248wg5 et afm212 xb10.
3. Procédé selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisé en ce que la présence dudit marqueur est détectée par amplification de la zone du marqueur.
- 15 4. Procédé selon la revendication 3, caractérisé en ce que l'amplification est effectuée par PCR.
5. Procédé selon la revendication 4, caractérisé en ce qu'on utilise une amplification PCR multiplex.
- 20 6. Séquence ADN située entre le locus correspondant au marqueur afm122xa3 et afm 212xb10 et liée à la survenue du glaucome juvénile.
7. Séquence ADN selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle est située entre le marqueur afm122xa3 et NGA5.

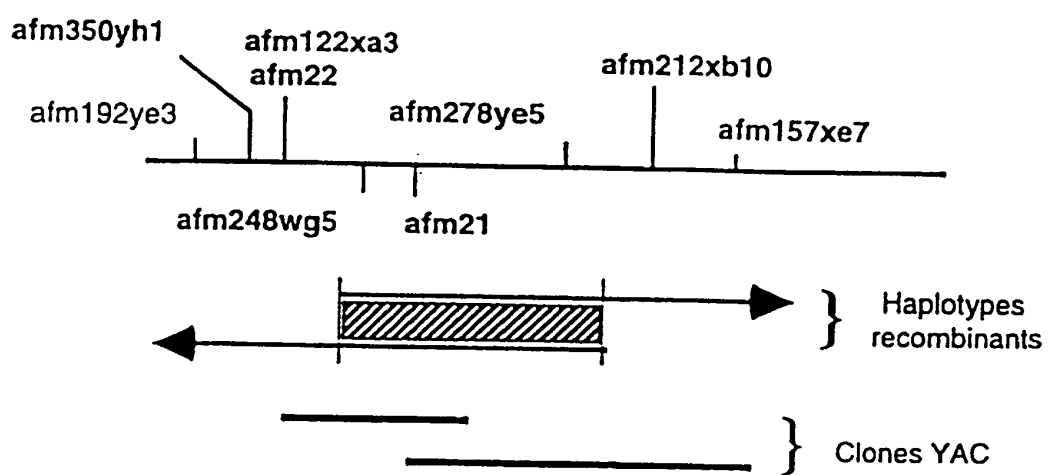


FIGURE 1

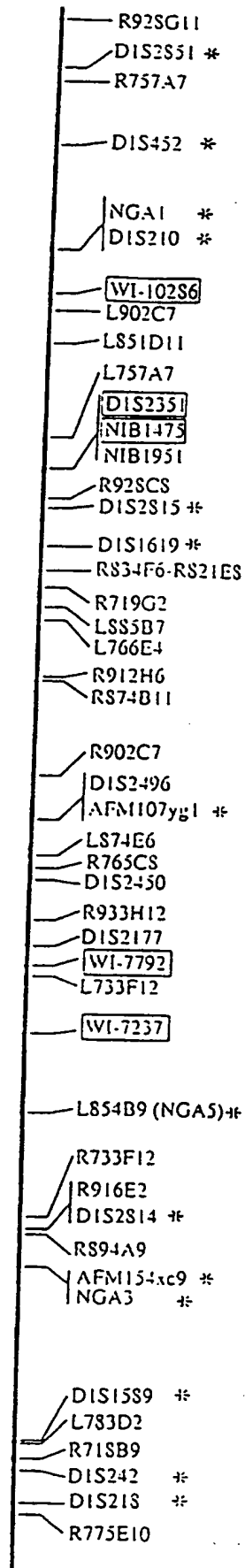


FIGURE 2

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

National Application No

PCT/FR 96/00592

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C12Q1/68

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C12Q

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	<p>44TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS, MONTREAL, QUEBEC, CANADA, OCTOBER 18-22, 1994. AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 55 (3 SUPPL.). 1994. A203. ISSN: 0002-9297, XP002010897</p> <p>SEGHATOLESAMI M R ET AL: "Fine mapping of juvenile primary open angle glaucoma (POAG) on 1q21 -q31 and exclusion of adult-POAG from the respective region." see abstract</p> <p style="text-align: center;">--- -/--</p>	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☐ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 August 1996

Date of mailing of the international search report

26.08.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Molina Galan, E

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No

PCT/FR 96/00592

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	44TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS, MONTREAL, QUEBEC, CANADA, OCTOBER 18-22, 1994. AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 55 (3 SUPPL.). 1994. A201. ISSN: 0002-9297, XP002010898 RAYMOND V ET AL: "A single gene for juvenile and middle-age onset open-angle glaucomas confined within a small interval on chromosome 1q." see abstract	1-6
Y	--- C R ACAD SCI III, (1994 JUN) 317 (6) 565-70, XP000564959 MEYER ET AL.: "Liaison du glaucome juvenile au chromosome 1q dans deux familles francaises." see the whole document	1-6
Y	--- GENOMICS, (1994 MAY 15) 21 (2) 299-303., XP002010899 WIGGS ET AL.: "Genetic linkage of autosomal dominant juvenile glaucoma to 1q21-q31 in three affected pedigrees." see the whole document	1-7
Y	--- NATURE GENET. 7:246-339(1994), XP000560918 GYAPAY ET AL.: "The 1993-1994 Genethon human genetic linkage map" see the whole document	1-7
A	--- NATURE, vol. 359, LONDON GB, pages 794-801, XP002010900 WEISSENBAACH ET AL.: "A second generation linkage map of the human genome"	
A	--- AM J HUM GENET, (1994 JAN) 54 (1) 62-70., XP002010901 RICHARDS ET AL.: "Mapping of a gene for autosomal dominant juvenile-onset open-angle glaucoma to chromosome 1q."	
A	--- NAT GENET, (1993 MAY) 4 (1) 47-50., XP002010902 SHEFFIELD ET AL.: "Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31"	
	--- -/--	



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No  
PCT/FR 96/00592

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>44TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS, MONTREAL, QUEBEC, CANADA, OCTOBER 18-22, 1994. AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 55 (3 SUPPL.). 1994. A206. ISSN: 0002-9297, XP002010903</p> <p>WIGGS J ET AL: "Further Evidence for a Locus for Autosomal Dominant Juvenile Glaucoma on Chromosome 1q and Evidence for Genetic Heterogeneity."</p> <p>---</p>	
A	<p>JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY, 1 January 1994, page 200/201 XP000560687</p> <p>RAYMOND V ET AL: "A SPECIFIC HAPLOTYPE ON CHROMOSOME 1Q21-Q31 DEFINES THE LOCUS OF JUVENILE OPEN ANGLE GLAUCOMA IN A LARGE FRENCH-CANADIAN PEDIGREE"</p> <p>see abstract</p> <p>---</p>	
P,X	<p>AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, vol. 56, June 1995, CHICAGO, US, pages 1431-1442, XP002010904</p> <p>MORISSETTE ET AL.: "A common gene for juvenile and adult-onset primary open angle glaucomas confined on chromosome 1q"</p> <p>see the whole document</p> <p>---</p>	1-7
P,X	<p>HUMAN GENETICS, vol. 96, September 1995, pages 285-289, XP002010905</p> <p>GRAFF ET AL.: "Confirmation of linkage to 1q21-31 in a Danish autosomal dominant juvenile-onset glaucoma family and evidence of genetic heterogeneity"</p> <p>see the whole document</p> <p>-----</p>	1-7

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D de Internationale No  
PCT/FR 96/00592

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 6 C12Q1/68

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 C12Q

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>44TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS, MONTREAL, QUEBEC, CANADA, OCTOBER 18-22, 1994. AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 55 (3 SUPPL.). 1994. A203. ISSN: 0002-9297, XP002010897</p> <p>SEGHATOLESAMI M R ET AL: "Fine mapping of juvenile primary open angle glaucoma (POAG) on 1q21 -q31 and exclusion of adult-POAG from the respective region." voir abrégé</p> <p style="text-align: center;">---</p> <p style="text-align: center;">-/--</p>	1-6

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☐ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent, l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

14 Août 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

26. 08. 96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Molina Galan, E

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

C de Internationale No  
PCT/FR 96/00592

C(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>44TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS, MONTREAL, QUEBEC, CANADA, OCTOBER 18-22, 1994. AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 55 (3 SUPPL.). 1994. A201. ISSN: 0002-9297, XP002010898</p> <p>RAYMOND V ET AL: "A single gene for juvenile and middle-age onset open-angle glaucomas confined within a small interval on chromosome 1q."</p> <p>voir abrégé</p>	1-6
Y	<p>---</p> <p>C R ACAD SCI III, (1994 JUN) 317 (6) 565-70, XP000564959</p> <p>MEYER ET AL.: "Liaison du glaucome juvenile au chromosome 1q dans deux familles francaises."</p> <p>voir le document en entier</p>	1-6
Y	<p>---</p> <p>GENOMICS, (1994 MAY 15) 21 (2) 299-303., XP002010899</p> <p>WIGGS ET AL.: "Genetic linkage of autosomal dominant juvenile glaucoma to 1q21-q31 in three affected pedigrees."</p> <p>voir le document en entier</p>	1-7
Y	<p>---</p> <p>NATURE GENET. 7:246-339(1994), XP000560918</p> <p>GYAPAY ET AL.: "The 1993-1994 Genethon human genetic linkage map"</p> <p>voir le document en entier</p>	1-7
A	<p>---</p> <p>NATURE, vol. 359, LONDON GB, pages 794-801, XP002010900</p> <p>WEISSENBAACH ET AL.: "A second generation linkage map of the human genome"</p>	
A	<p>---</p> <p>AM J HUM GENET, (1994 JAN) 54 (1) 62-70., XP002010901</p> <p>RICHARDS ET AL.: "Mapping of a gene for autosomal dominant juvenile-onset open-angle glaucoma to chromosome 1q."</p>	
A	<p>---</p> <p>NAT GENET, (1993 MAY) 4 (1) 47-50., XP002010902</p> <p>SHEFFIELD ET AL.: "Genetic linkage of familial open angle glaucoma to chromosome 1q21-q31"</p> <p>---</p> <p>-/--</p>	

1

# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

nde Internationale No  
PCT/FR 96/00592

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	<p>44TH ANNUAL MEETING OF THE AMERICAN SOCIETY OF HUMAN GENETICS, MONTREAL, QUEBEC, CANADA, OCTOBER 18-22, 1994. AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS 55 (3 SUPPL.). 1994. A206. ISSN: 0002-9297, XP002010903</p> <p>WIGGS J ET AL: "Further Evidence for a Locus for Autosomal Dominant Juvenile Glaucoma on Chromosome 1q and Evidence for Genetic Heterogeneity."</p> <p>---</p>	
A	<p>JOURNAL OF CELLULAR BIOCHEMISTRY, 1 Janvier 1994, page 200/201 XP000560687</p> <p>RAYMOND V ET AL: "A SPECIFIC HAPLOTYPE ON CHROMOSOME 1Q21-Q31 DEFINES THE LOCUS OF JUVENILE OPEN ANGLE GLAUCOMA IN A LARGE FRENCH-CANADIAN PEDIGREE"</p> <p>voir abrégé</p> <p>---</p>	
P,X	<p>AMERICAN JOURNAL OF HUMAN GENETICS, vol. 56, Juin 1995, CHICAGO, US, pages 1431-1442, XP002010904</p> <p>MORISSETTE ET AL.: "A common gene for juvenile and adult-onset primary open angle glaucomas confined on chromosome 1q"</p> <p>voir le document en entier</p> <p>---</p>	1-7
P,X	<p>HUMAN GENETICS, vol. 96, Septembre 1995, pages 285-289, XP002010905</p> <p>GRAFF ET AL.: "Confirmation of linkage to 1q21-31 in a Danish autosomal dominant juvenile-onset glaucoma family and evidence of genetic heterogeneity"</p> <p>voir le document en entier</p> <p>-----</p>	1-7